Über die

medikamentöse Beeinflussung der Bildung von Antikörpern

und über die

Bindung der Präzipitine an das Serumeiweiss.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst

und der hohen medizinischen Fakultät

der kgl. bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

CARL FUNCK

Medizinalpraktikant aus **Köln.**

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Würzburg.

Buchdruckerei A. Borst.

1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. von Leube.**

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit zugeeignet.

I.

Über die medikamentöse Beeinflussung der Bildung von Antikörpern und über die Bindung der Präcipitine an das Serumeiweiss.

Seit Behring mit seinem Diphterieserum die ersten Erfolge erzielte und Ehrlich mit seiner Seitenkettentheorie uns den Schlüssel zum Verständnis der Wirkung der Heilsera gab, geht naturgemäss das Bestreben der Serumtherapie dahin, möglichst polyvalente spezifische Antisera zu gewinnen. Mannigfache Hindernisse jedoch vereitelten bisher in der Mehrzahl der Fälle die Herstellung eines spezifischen Heilserums, das stark genug wäre, die betreffende Infektions-Krankheit durch Abtöten der Bazillen oder Paralysieren des Toxins auch nur mit einiger Sicherheit zu koupieren. Entweder sind die Infektionserreger überhaupt unbekannt, (Scarlatina, Morbilli) oder sie sind in ihrer Arteigenheit so inkonstant, dass sich ein spezifisches Antiserum bis jetzt nicht herstellen lässt, (Septicopyämie) oder es ist die Gewinnung eines Heilserums aus technischen und biologischen Gründen unausführbar.

Nun ist in der Schutzimpfung, der ältesten — man darf wohl sagen klassischen — Form der spezifischen Behandlung der Infektions-Krankheiten eine Methode gegeben, die es ermöglicht, den infizierten Organismus selbst zur Bildung von Antikörpern zu befähigen. Ein blosses Nachahmen dieser Methode in Bezug auf andere Infektions-Krankheiten ist teils unnütz, weil die gebildeten Antikörper rasch wieder aus dem Blut verschwinden und nur eine kurze Immunität bewirken, teils unmöglich, weil eine gefahrlose Art der

Schutzimpfung bisher nicht entdeckt ist, — abgesehen natürlich von rein äusserlichen, technischen und sozialen Gründen, die eine Schutzimpfung gegen alle existierenden Infektions-Krankheiten als Utopie erscheinen lassen. Und doch wäre es unendlich wertvoll, den Organismus dahin zu bringen, dass er durch Bildung genügend polyvalenter Antikörper gleich bei Beginn der Infektion diese besiege.

Der menschliche Körper selbst ist unzweifelhaft der beste Lieferant der Antikörper; er bildet sie ja bei jeder Infektions-Krankheit, auch ohne dass uns die Infektions-Erreger bekannt sind, auch wenn sie in verschiedenen Arten den Körper befallen und — last not least — auch bei falscher Diagnose! — „stets passend, wie den Schlüssel auf des zugehörige Schloss.“ (Emil Fischer.)

Leider ist diese Antikörperbildung sehr oft zu schwach, die Krankheitsträger an der Ausbreitung im Organismus zu hindern oder ihre Gifte unschädlich zu machen, ist aber bei einzelnen Individuen bekanntlich ganz verschieden gross; und dieser letztere Umstand legt dem praktisch denkenden Biologen die Frage nahe, ob nicht durch geeignete Massnahmen die Bildung von Antikörpern im menschlichen Organismus bei einfallendem Reiz der Infektion generell so verstärkt werden könne, dass sie zur Vernichtung der toxischen Elemente genüge.

Wenn man auch auf Grund tausendfältiger Erfahrungen von je durch Kräftigung des gesunden und kranken Organismus denselben zur Besiegung der Infektions-Krankheiten geeignet zu machen bestrebt war, so sind doch Versuche, durch Einverleibung irgend welcher nicht spezifischer Mittel die Produktion der Antikörper zu erhöhen, äusserst spärlich. Bei Durchsicht der umfangreichen Literatur finden sich zwar Experimente, die bezwecken, den Einfluss verschiedenartiger Schädigungen des Organismus auf die Produktion der Antikörper festzustellen, und allesamt dahin resultieren, dass sowohl nach erlittener Noxe der Organismus leichter der Infektion unterliegt, als auch die Produktion der Antikörper aufs

Innigste mit dem Stoffwechsel zusammenhängt.[1][2]) Bei den Versuchen, den Ursachen, die bei dem allgemein gekräftigten Organismus die vermehrte Produktion der Antikörper bedingen, einen präciseren Namen als „gute Ernährung" zu geben, gelangte man zu keinem einheitlichen Resultate; man fand nicht die Direktive, wo und in welchem Bestandteil der Nahrung das vermehrende Agens zu suchen sei und unter welchen Bedingungen es wirkt. Im Allgemeinen ist es ja erklärlich, dass die gut ernährte Zelle die Antikörper in grösserer Zahl bildet und ins Blut abstösst als ceteris paribus eine in schlechtem Ernährungszustand befindliche Zelle.

Nun ist gemäss der Seitenkettentheorie, wonach die Zelle auf Reizung durch das Toxin „die entsprechenden Antikörper abstösst" und nach neueren Veröffentlichungen von Metschnikoff[3]), der die Bildung der Antitoxine als eine lebhafte zelluläre Reaktion des Körpers erklärt, der Vorgang der Antikörperbildung sehr wohl einer Sekretion zu vergleichen. Zwar fand Stäubli[4]), dass bei aktiver Immunisierung die Zunahme des Gehaltes an Agglutininen nicht additionell nach einfachen Proportionen, sondern potentiell in geometrischer Reihenfolge erfolgt und schliesst daraus die Unmöglichkeit eines Sekretionsvorganges. Jedoch ist diese Tatsache ungezwungen wohl durch die Tenazität der Zellen zu erklären, die, nachdem einmal ihre Tätigkeit in eine gewisse Richtung gelenkt ist, diese Richtung beibehalten (v. Leube)[5]), und auf ihr weitere Fortschritte zu machen stets geringerer Anstösse bedürfen. Diese Ansicht scheint bestätigt zu werden, durch die Arbeit von Roux und Vaillard[6]), die einem mit Tetanus aktiv immunisierten Kaninchen von 2 kg innerhalb zwei Tagen 200 gr Blut entzogen und trotzdem nur eine geringe Abnahme des Antitoxingehaltes im Blute fanden.

Übereinstimmend findet Rufus J. Cole[7]), dass der Organismus, der einmal unter Einfluss eines Infektionsstoffes gestanden und auf diesen spezifisch reagiert hat, bei erneuter Infektion viel rascher und schon auf geringere Quantitäten des infizierenden Stoffes hin diese spezifischen Schutzstoffe sezerniere. Nach seinen

Versuchen trat auf $^1/_{400}$ Öse einer 24stündigen Agar-Typhuskultur bei einem intakten Kaninchen keine Agglutination ein, bei einem aktiv immunisierten, dessen Immunität fast abgelaufen war, schnellte die Agglutination von 1 : 100 auf 1 : 1000!

Die bisher zitierten Autoren haben nun lediglich die Möglichkeit, die Produktion der Antikörper qualitativ zu beeinflussen, sowie die Zähigkeit bewiesen, mit welcher die Zellen die einmal begonnene Bildung der Antikörper beibehalten. Durch nicht spezifische Medikamente die Produktion der Antikörper zu erhöhen, wie wir es uns zur Aufgabe stellten, wurde, soweit die Literatur aufweist, nur einmal und zwar von Salomonsen und Madsen[8]) ein Versuch unternommen, Ihnen gelang es, bei einem aktiv immunisierten Pferde durch bis zur Vergiftung gesteigerte Dosen von Pilokarpin den Bestand des im Blute kreisenden Antitoxins um 100 bis 200 % zu erhöhen, ein Erfolg, der allerdings in dieser Stärke nur 1 bis 2 Stunden anhielt und nach 24 Stunden wieder völlig verschwunden war. Eine Verminderung des Antitoxingehaltes durch Injektion von Atropin gelang nicht, selbst nicht durch Dosen, die starke Vergiftungserscheinungen herbeiführten.

Anschliessend an diese Tatsachen sind folgende Erwägungen gegeben: Die Eigenschaft der Zelle, die wir als ihre Tenazität bezeichnen und die wir erst in neuerer Zeit richtig erkennen lernten, der wir z. B. die kumulative Wirkung einiger Medikamente zuschreiben, die wir bei Obesitas und Diabetes mit so wenig Erfolg bekämpfen, die mit einer erstaunlichen, dem Diabetiker so verhängnissvollen Konsequenz sogar in dem Eiweissmolekül das Kohlehydrat zu finden weiss, um an ihm die Unart der Diabetikerzelle: die unvollständige Verbrennung zu zeigen, — sollte diese Tenazität sich nicht therapeutisch verwerten lassen? Es liegt nahe, daran zu denken, dass eine Zelle, die sich im Stadium der Abstossung von Immunkörpern befindet, durch irgendwelche sekretionsbefördernde Mittel in dieser Fähigkeit bestärkt wird. So befremdend vielleicht die Annahme klingen mag, dass durch

nicht spezifische Mittel eine Zelle — ich wiederhole: nach vorausgegangenem Reiz des Toxins — die so streng spezifischen Antikörper in grösserer Menge zu liefern im Stande sei, so finden wir in der Physiologie doch Analogieen. Erhalten wir ja durch ein sekretionsbeförderndes Mittel, durch irgend einen, auch auf ungewohnten Bahnen die Drüse treffenden Nervenreiz stets nur deren spezifisches Sekret.

Nachdem von Versuchen, die Vermehrung der Antikörper durch nicht spezifische Medikamente herbeizuführen, nur der eben angeführte (Salomonsen und Madsen l. c.) vorliegt, und dieser sich ausschliesslich auf Antitoxin erstreckt, und nur wenige Versuchsanordnungen zitiert, hielt ich es für opportun, die Frage weiter zu behandeln; ich glaubte annehmen zu dürfen, dass ein positives Ergebnis, wenn es auch eine direkte therapeutische Verwendbarkeit nicht hätte, doch von heuristischem und indirekt auch therapeutischem Interesse sei. Eine Stütze findet diese Annahme durch die Veröffentlichung von Pelzl[9]), der Pilokarpininjektionen gegen Pneumonie empfiehlt, und damit günstige Effekte erzielte. Autor führt zwar diese auf die sekretionsbefördernde Wirkung des Medikamentes zurück, im Sinne meiner Ausführungen jedoch kann die Steigerung der Antikörperproduktion die Ursache sein.

Die Versuchsanordnung war folgende: Als sekretionsbeförderndes Mittel wurde wegen seiner starken Wirkung Pilokarpin, als sekrethemmendes Mittel Atropin gewählt. Ferner wurde der Einfluss einiger für den Stoffwechsel hochbedeutsamer Stoffe auf die Produktion der Antikörper geprüft. Der einfacheren Versuchsanordnung wegen, und um die Resultate unter dem Mikroskop und im Reagenzglase beobachten zu können, untersuchte ich die Sera auf ihren Gehalt an Agglutininen und Präzipitinen.

Bei zwei Kaninchen aus dem gleichen Wurf und von gleichem Gewicht wurde durch Vorversuch die fast gleiche Agglutinationsfähigkeit ihres Blutes auf Typhusbazillen einer 24 Stunden alten Bouillonkultur festgestellt; dann wurde ihnen je eine halbe Agarkultur Typhusbazillen, die durch einstündi-

ges Erhitzen auf 60 ⁰ abgetötet waren, intraperitoneal injiziert. Zugleich erhielt Kaninchen I 2 cm ³ einer Lösung Pilokarpinum hydrochlorikum 0,01 : 30 subkutan und während der folgenden Tage täglich eine gleiche Injektion. (Es ist dies bei einem Durchschnittsgewicht von 2 kg der Tiere eine der Maximaldose des Menschen entsprechende Menge auf das Kilo; der weitere Verlauf der Versuche zeigte, dass die Tiere das Fünfzigfache der für sie ausgerechneten Maximaldose vertragen). Das am neunten Tage aus der Ohrvene entnommene Blut gab folgende Agglutinationen. (Alle Agglutinationen sind gleichmässig mit einer 24 Stunden alten Bouillonkultur vorgenommen. Die Beobachtung geschah am mikroskopischen Präparat.)

Vor dem Versuche:

Kaninchen I. Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	1 Stuude	
1 : 1	starke Agg.	starke Agg.	
1 : 5	mässige Agg.	„	
1 : 10	0	wenig	
1 : 20	0	0	

Kaninchen II. Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	1 Stunde	
1 : 1	starke Agg.	starke Agg.	
1 : 5	„	„	
1 : 10	0	einige Agg.	
1 : 20	0	0	

Nach dem Versuche:

Kaninchen I. Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	$^1/_4$ Stunde	$^1/_2$ Stunde
1 : 1	starke Agg.	starke Agg.	starke Agg.
1 : 20	mässige Agg.	„	„
1 : 50	eben beginn. Agg.	mässige Agg.	„
1 : 100	0	„	„
1 : 200	0	eben beginn. Agg.	„
1 : 400	0	„	mässige Agg.
1 : 800	0	„	„
1 : 1200	0	„	geringe Agg.
1 : 2000	0	„	„

Kaninchen II. Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	$^1/_4$ Stunde	$^1/_2$ Stunde
1 : 1	starke Agg.	starke Agg.	starke Agg.
1 : 20	„	„	„
1 : 50	mässige Agg.	mässige Agg.	„
1 : 100	geringe Agg.	„	„
1 : 200	0	geringe Agg.	„
1 : 400	0	„	„
1 : 800	0	eben beginn. Agg.	mässige Agg.
1 : 1200	0	0	geringe Agg.
1 : 2000	0	0	0

Aus Tabelle 2 geht hervor, dass die Behandlung der Kaninchen mit den gegebenen Dosen Pilokarpin ohne Einfluss auf die Bildung der Agglutinine war. Die minimalen Differenzen, die sich bei Vergleich der einzelnen Stäbe ergeben, wage ich nicht in positivem Sinne zu deuten. Während dieser Versuch nun auf einen dauernden Erfolg einer längeren Pilokarpinbehandlung spekuliert, suchte ich in dem folgenden,

wie auch Salomonsen und Madsen, zu eruieren, ob die Injektion von Pilokarpin vielleicht nur einen momentanen, rasch abklingenden Erfolg habe. Einem Kaninchen wurde aus der Ohrvene Blut entnommen, um die agglutinierende Kraft des Serums zu prüfen, darauf 2 cm ³ Pilokarpin. hydrochlor. 0,01 : 30,0 subcutan injiziert, und nach 30 Minuten wieder Blut entnommen. Mit beiden Sera wurden Agglutinationsproben angestellt.

Vor der Injektion.

Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	1/2 Stunde
1 : 25	mässige Agg.	starke Agg.
1 : 50	geringe Agg.	„
1 : 100	0	mässige Agg.
1 : 200	0	„
1 : 400	0	geringe Agg.
1 : 800	0	0

Nach der Injektion.

Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	1/2 Stunde
1 : 25	starke Agg.	starke Agg.
1 : 50	mässige Agg.	„
1 : 100	geringe Agg.	mässige Agg.
1 : 200	0	„
1 : 400	0	0
1 : 800	0	0

Auch hier zeigt sich in den Tabellen derselbe minimale Unterschied wie bei der vorigen Versuchsanordnung. Bei einem

weiteren Versuch entnahm ich nach einer Injektion von 4 cm ^{3} obiger Pilokarpinlösung nach $^{1}/_{2}$ Stunde die erste Blutprobe, nach $1^{1}/_{2}$ Stunde die zweite. Zum Vergleiche siehe die Tabelle (vor der Injektion) auf Seite 12.

$^{1}/_{2}$ Stunde nach der Injektion.

Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	$^{1}/_{2}$ Stunde	
1 : 25	starke Agg.	starke Agg.	
1 : 50	„	„	
1 : 100	eben beginn. Agg.	„	
1 : 200	0	geringe Agg.	
1 : 400	0	eben beginn. Agg.	
1 : 800	0	0	
1 : 1000	0	0	

$1^{1}/_{2}$ Stunde nach der Injektion.

Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	$^{1}/_{2}$ Stunde	
1 : 25	starke Agg.	starke Agg.	
1 : 50	„	„	
1 : 100	geringe Agg.	„	
1 : 200	0	mässige Agg.	
1 : 400	0	eben beginn. Agg.	
1 : 800	0	0	
1 : 1000	0	0	

Nach diesen Ergebnissen durfte ein Einfluss von Pilokarpin in den angegebenen Mengen auf die Bildung der Agglutinine verneint werden. Ich griff nun zu höheren Dosen, welche die für das Durchschnittsgewicht des Kaninchens

ausgerechnete Maximaldose um ein Vielfaches überschritten. Es zeigten die Tiere dabei ausser starker Salivation keine Vergiftungserscheinungen, hatten jedoch nach 14 Tagen durchschnittlich $^{1}/_{2}$ Kilo an Gewicht abgenommen. Die Tiere waren wie bei den vorigen Versuchen gegen Typhus aktiv immunisiert; als Reagens wurde eine mit Formalin abgetötete, klar filtrierte Typhusbouillon benützt, welche mit dem zu untersuchenden Serum in den unten angeführten Verhältnissen gemischt wurde.

Die Mischung wurde nach je 24stündigem Verweilen im Brutschrank auf Bodensatz untersucht (+ bedeutet positiven Ausfall der Agglutinationsprobe). Zur Injektion wurde eine Lösung von Pilokarpin. hydrochlor. 0,1 : 30 benutzt. Es wurden 3 Versuche angestellt und darin einerseits die Wirkung verschieden starker Dosen des Giftes, andererseits die Dauer dieser Wirkung durch Blutentnahme in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion geprüft.

Versuch I.

Mischung	Vor der Injektion	Nach der Injektion	Injektion von 3 cm ^{3}
1 : 2	+	+	Blutentnahme nach $^{1}/_{2}$ Stunde
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	—	+	
1 : 16	—	+	
1 : 20	—	+	
1 : 24	—	—	
1 : 2	+	+	Blutentnahme nach 6 Stunden
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	—	—	
1 : 16	—	—	
1 : 20	—	—	
1 : 24	—	—	

Versuch II.

Mischung	Vor der Injektion	Nach der Injektion	Injektion von 6 cm ³
1 : 2	+	+	Blutentnahme nach ½ Stunde
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	—	+	
1 : 16	—	+	
1 : 20	—	+	
1 : 24	—	+	
1 : 32	—	+	
1 : 48	—	—	
1 : 2	+	+	Blutentnahme nach 2 Stunden
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	—	+	
1 : 16	—	+	
1 : 20	—	—	
1 : 24	—	—	
1 : 32	—	—	
1 : 48	—	—	

Versuch III.

Mischung	Vor der Injektion	Nach der Injektion	Injektion von 7 cm³
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	+	+	
1 : 20	—	+	Blutentnahme
1 : 24	—	+	nach
1 : 32	—	+	1/2 Stunde
1 : 48	—	+	
1 : 50	—	+	
1 : 60	—	+	
1 : 64	—	—	
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	+	+	
1 : 20	—	+	Blutentnahme
1 : 24	—	+	nach
1 : 32	—	+	1/4 Stunde
1 : 48	—	—	
1 : 50	—	—	
1 : 60	—	—	
1 : 64	—	—	
1 : 6	+	+	
1 : 10	+	+	
1 : 12	+	+	
1 : 20	—	+	Blutentnahme
1 : 24	—	+	nach
1 : 32	—	—	1 1/4 Stunde
1 : 48	—	—	
1 : 50	—	—	
1 : 60	—	—	
1 : 64	—	—	

Ehe ich diese Tabellen kommentiere, lasse ich noch den Versuch folgen, der sich auf Präzipitine bezieht. Einem mit Entenserum vorbehandelten Kaninchen wurde Blut aus der Ohrvene entnommen, um dessen präzipitierende Kraft zu prüfen. Darauf erfolgte eine Injektion von 6 cm^3 Pilokarpin. hydrochlor. 0,1 : 30,0 und nach $^1/_2$ Stunde und nach 2 Stunden Blutentnahme. Die Fällungsproben wurden mit einer 5%igen Entenserumlösung vorgenommen. Die präzipitierende Kraft der Sera verhielt sich wie folgt.

Beobachtungszeit.

Zusatz	$^1/_2$ Stunde	1 Stunde	$1^1/_2$ Stund.	3 Stund.	24 Stund.	
5 Tropfen	klar	klar	bgd. Trübung	bgd. Trübung	Trübung	vor der Injektion
10 "	"	"	Trübung	Trübung	Bodensatz abgesetzt	
15 "	"	"	"	"	"	
20 "	"	bgd. Trübung	bgd. Ausflockung	Ausflockung	"	
5 Tropfen	klar	Trübung	Trübung	Bodensatz fast abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	$^1/_2$ Stunde nach der Injektion.
10 "	"	"	Ausflockung	Bodensatz abgesetzt	"	
15 "	bgd. Trübung	"	"	"	"	
20 "	"	"	Bodensatz beginnt sich abzusetzen	"	"	

Unzweifelhaft ist es gelungen, durch Injektion grosser Dosen Pilokarpin eine Vergrösserung

des Gehaltes an Agglutininen und Präzipitinen im Serum zu erreichen. Wie bei Salomonsen und Madsen (l. c.), die auf gleiche Weise den Gehalt an Antitoxin im Blut steigerten, diese Steigerung nur eine vorübergehende war, schwindet diese auch bei meiner Versuchsanordnung rasch wieder. Während schon 1/4 Stunde nach der Injektion ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist, ist nach 1/2 bis 1 Stunde der günstigste Zeitpunkt, — in Tabelle 7 ist hier der Gehalt an Agglutininen um 500 % gestiegen — dann fällt die agglutinierende Kraft rapide, um bereits nach 1 1/4 Stunde nur noch 100 %, nach 2 Stunden noch 30 % Steigerung zu zeigen, und nach 4 bis 6 Stunden ist ein Unterschied mit dem vor der Injektion entnommenen Blut nicht mehr zu erkennen. Ein ganz ähnliches Verhältnis im zeitlichen An- und Abstieg zeigt sich bei der Vermehrung der Präzipitine, nur mit dem Unterschied, dass hier prozentual nicht eine solche Steigerung durch die Pilokarpin-Injektion zu erreichen war wie bei den Agglutininen. Auch hier war die Steigerung nach 2 Stunden völlig verschwunden. Eine weitere an dieser Stelle anzuführende Versuchsanordnung beruht speziell auf der Voraussetzung, der Tenazität der Zellen und den daraus gezogenen Konsequenzen. Ich gab den Tieren, nachdem ich sie aktiv immunisiert und gewartet hatte, bis die Agglutination des Serums wieder = 0 war, eine starke Pilokarpin-Injektion, erwartend, dass die durch die primäre aktive Immunisierung des Tieres angeregte Sekretion von Agglutininen durch das Pilokarpin wieder hervorgerufen würde. Diese Annahme traf zu, wie nachstehende Tabellen zeigen. (Siehe Seite 19.)

Es ist also gelungen, bei aktiv immunisierten Tieren, deren Agglutinationstiter auf 0 gesunken war, diesen durch Pilokarpin-Injektionen wieder auf einen deutlich positiven Wert zu bringen,

— ein Analogon zu den Versuchen von Ph. J. Cole (l. c.) — jedoch die Tenazität der Zellen wohl auf einem neuen Wege in eklatanter Weise demonstrierend. Denn es bergen die Zellen, nachdem sie durch den Reiz der ersten Infektion zur Sekretion spezifischer Produkte angeregt worden sind, die Fähigkeit, diese Produkte bei neuen, nicht spezifischen, sondern nur die Sekretion — im weiteren Sinne die Zelltätigkeit — anregenden Reizen aufs neue zu bilden, eine Eigenschaft, die wir sehr wohl unter das, was wir bisher als Tenazität der Zelle kannten, einreihen können. Zu den Tabellen sei bemerkt, dass Tier I und II vorher typhusimmun waren, die Agglutinationskraft der Sera jedoch seit 2 Wochen = 0 war. Tier III erhielt, ohne vorher immusiert worden zu sein, dieselben Pilokarpin-Injektionen und zeigte keine Erhöhung der agglutinierenden Kraft seines Serum. Es ist dies zugleich ein Beweis dafür, dass nicht etwa der blosse Gehalt an Pilokarpin, welches durch die Injektion in das Blut gelangt ist, die Agglutination verursacht; denn das Serum des Kaninchen III enthielt ebensoviel Pilokarpin wie das Kaninchen I und II. Die Proben wurden wieder in der in den Tabellen angegebenen Mischung mit durch Formalin abgetöteter, klar filtrierter Typhusbouillon 24 Stunden dem Brutofen ausgesetzt und dann auf Bodensatz kontrolliert.

Mischung	Tier I	Tier II	Tier III Kontrolle	
1 : 1	0	0	0	vor der Injektion
1 : 5	0	0	0	
1 : 10	0	0	0	
1 : 20	0	0	0	
1 : 1	+	+	0	nach der Injektion
1 : 5	+	+	0	
1 : 10	+	0	0	
1 : 20	0	0	0	

Soweit die positiven Ergebnisse.

Der Versuch, durch Atropin-Injektionen bei immunisierten Tieren eine Abnahme der Agglutinationskraft des Blutes zu erreichen, fiel negativ aus und scheiterte wohl daran, dass die Tiere bei Injektionen grösserer Atropindosen starben und mir nicht die Möglichkeit gaben, die Zeit verstreichen zu lassen, in der man erst eine deutliche Abnahme der Agglutinine im Vergleich zum Kontrolltier hätte erwarten können. Kleine Dosen dagegen blieben ohne Erfolg und finde ich mich damit in Übereinstimmung mit Salomonsen und Madsen (l. c.), welche für die Antitoxine ein ähnliches Verhalten nachwiesen. Eine an 7 Tagen hintereinander vorgenommene Injektion von je 2 cm^3 Atropin 0,0015 : 100 blieb ohne Erfolg, ebenso 4 und 6 cm^3, welch letztere Dosis die für das Gewicht des Kaninchens ausgerechnete Maximaldosis um das Dreifache übersteigt. Die Beobachtung geschah unter dem Mikroskop. Als Reagens diente eine 24 Stunden alte Typhusbouillon. Der Einfachheit halber sei hier nur die Beobachtung bei der stärksten Injektion (6 cm^3) registriert.

Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	$^1/_2$ Stunde	
1 : 25	mässige Agg.	starke Agg.	vor der Injektion
1 : 50	geringe Agg.	„	
1 : 100	0	mässige Agg.	
1 : 200	0	„	
1 : 400	0	geringe Agg.	
1 : 800	0	0	
1 : 25	mässige Agg.	starke Agg.	nach der Injektion
1 : 50	„	„	
1 : 100	0	geringe Agg.	
1 : 200	0	„	
1 : 400	0	0	
1 : 800	0	0	

Weitere Versuche, auf medikamentösem Wege die Produktion der Antikörper zu steigern, stützen sich auf die von Kluck und Jnada[10]) in der medizinischen Klinik in Würzburg festgestellte Tatsache, dass nach Injektion von Eigelb regelmässig ungleich stärkere Präzipitine gewonnen werden, als durch das Weiss desselben Eies. Dieser Umstand muss irgend einen dem Eigelb als solchem eigenen Bestandteil als Ursache haben, und es liegt nahe an seine prägnantesten: das Lecithin und Cholestearin zu denken, Stoffe, welche ja auch im Lebenshaushalt des gesunden Organismus eine hochbedeutsame Rolle spielen, und ihm in grösserer Menge zugeführt ihn gegen Insulte widerstandsfähiger machen.[11])

Um die etwaige Wirkung dieser Stoffe auf die Produktion der Antikörper zu erproben, wurden drei gleich schwere Kaninchen mit den gleichen Dosen Typhusagar, der durch einstündiges Erhitzen auf 60° abgetötet war, immunisiert. Darauf erhielt das erste Tier in Zeiträumen von je 48 Stunden je zwei Pravaspritzen mit einer Aufschwemmung von Cholestearin intraperitoneal, das zweite ebenso eine solche von Lecithin und das dritte blieb intakt. Am achten Tage nach der Typhusinjektion wurde Blut entnommen. Ein Unterschied der Agglutinationskraft der Sera der mit Lecithin und Cholestearin behandelten Tiere und des Kontrolltieres ist nicht erkennbar. Ebenso war bei einem mit Entenserum behandelten Kaninchen die präzipitierende Kraft des Serum vor und nach den Injektionen mit Lecithin die gleiche.

Agglutinationen.

I. Kaninchen. Beobachtungszeit.

Verdünnung	Sofort	1/2 Stunde	1 Stunde	
1 : 50	stark	stark	stark	Cholestearin
1 : 100	mässig	„	„	
1 : 200	beginnend	„	„	
1 : 400	0	„	„	
1 : 800	0	wenig	wenig	
1 : 1000	0	0	0	

II. Kaninchen.

1 : 50	stark	stark	stark	Lecithin
1 : 100	wenig	„	„	
1 : 200	0	„	„	
1 : 400	0	wenig	„	
1 : 800	0	0	beginnend	
1 : 1000	0	0	0	

III. Kaninchen.

1 : 50	stark	stark	stark	Kontrolle
1 : 100	„	„	„	
1 : 200	„	„	„	
1 : 400	beginnend	beginnend	mässig	
1 : 800	0	0	beginnend	
1 : 1000	0	0	0	

I. Serum vor der Injektion mit Lecithin. 2 cm ^{3} einer 2 % igen Entenserumlösung.

Beobachtungszeit.

Serum-Zusatz	Sofort	1/4 Stunde	1/2 Stunde	3/4 Stund.	1 1/2 Std.	24 Std.
1 Tropfen	klar	klar	klar	klar	klar	klar
3 "	"	"	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung
5 "	geringe Trübung	geringe Trübung	begd. Ausflockung	begd. Ausflockung	begd. Ausflockung	Bodensatz abgesetzt
8 "	"	"	"	"	mäss. Ausflockung	Bodensatz abgesetzt

II. Serum nach der Injektion mit Lecithin. 2 cm ^{3} einer 2 % igen Entenserumlösung.

Beobachtungszeit.

Serum-Zusatz	Sofort	1/4 Stunde	1/2 Stunde	3/4 Stunde	1 1/2 Std.	24 Std.
1 Tropfen	klar	klar	klar	klar	klar	klar
3 "	"	"	geringe Trübung	Trübung	Trübung	Trübung
5 "	"	geringe Trübung	Trübung	eben begd. Ausflockung	begd. Ausflockung	Bodensatz abgesetzt
8 "	geringe Trübung	"	"	"	ger. Ausflockung	"

Natürlich ist die Zahl der Möglichkeiten, durch einen nicht spezifischen Reiz die Bildung der Antikörper zu verstärken, mit diesen Versuchen nicht erschöpft. So gelang es z. B. Obermayer und Pick[12]) durch Injektion von Pepton

(Witte), welches an und für sich keine Immun-Reaktion herbeiführt, den Organismus in seiner biochemischen Eigenart so zu verändern, dass eine erst nach 3 Wochen begonnene Behandlung mit Rinderserum dieselben Reaktionsprodukte hervorzurufen vermochte, wie eine gleichzeitig begonnene Applikationsweise; d. h. bei einem während 3 Wochen mit Pepton (Witte) vorbehandelten Tiere war, als nach dieser Zeit Injektionen mit Rinderserum vorgenommen wurden, die Präzipitinbildung so stark, als sei das Tier schon 3 Wochen lang mit Rinderserum behandelt worden.

Für Agglutinine diese Tatsache nachzuweisen gelang mir nicht. Nachdem einmal durch Salomonsen und Madsen und die oben angeführten Untersuchungen prinzipiell die Tatsache konstatiert ist, dass die Bildung von Antikörpern medikamentös zu beeinflussen ist, kommt nun noch eine ganze Reihe der verschiedenartigsten Substanzen in Betracht, deren Wirkung oder Wirkungslosigkeit in bezug auf die Bildung der Antikörper zu untersuchen wäre, und zwar in verschiedenen Versuchsanordnungen und unter verschiedenen Bedingungen.

Fasse ich also die Ergebnisse der angeführten Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung der Bildung der Antikörper zusammen, so dürfte folgendes resultieren:

Die mit Cholestearin und Lecithin diesbezüglich angestellten Untersuchungen hatten ein negatives Ergebnis. Dagegen wurde auf Grund der oben ausgeführten Versuche festgestellt, dass zwar geringe Dosen von Pilokarpin ohne Wirkung auf die Bildung von Antikörpern blieben, dagegen bei Steigerung der Dosen bis zum Beginne der Vergiftungserscheinungen der Gehalt des Blutserums an Antikörpern um das Mehrfache des Bestandes zunimmt. Diese Steigerung hat eine halbe Stunde nach der Injektion ihren Höhepunkt erreicht und ist nach sechs Stunden wieder völlig verschwunden. Sogar bei den aktiv immuni-

sierten Tieren, bei welchen der Agglutinationstiter des Blutes auf 0 gesunken ist, finden sich nach Injektion grosser Pilokarpindosen die spezifischen Agglutinine wieder deutlich nachweisbar im Blute. Durch längere Behandlung mit Injektionen kleiner Dosen Atropin lässt sich eine Abnahme des Gehaltes an Antikörpern nicht erreichen. Grössere Dosen ertragen die Versuchstiere (Kaninchen) nicht.

Es dürften die gefundenen Tatsachen, indem sie einen Beitrag zur Lehre von der Bildung der Antikörper und der Tenazität der Zellen geben, und sich mit der Seitenkettentheorie nicht in Widerspruch stellen, insofern ein allgemein theoretisches Interesse beanspruchen. Und wenn auch bisher die Tierversuche noch keinen Hinweis auf die Verwendung beim Menschen ergeben, so ist doch auf Grund der im Beginne dieser Abhandlung ausgeführten Überlegungen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass, nachdem einmal die Steigerung der Antikörperbildung durch Medikamente erwiesen ist, es gelingen wird, diese therapeutisch zu verwerten. Im Anschlusse an letztere Frage ist hier nochmals hervorzuheben, dass die als Versuchstiere gebrauchten Kaninchen relativ eine ungleich höhere Dosis Pilokarpin ertragen, als der menschliche Organismus, was die Vermutung nahelegt, dass dieser bei seiner grösseren Empfindlichkeit für dieses Gift, auch leichter durch Antikörperbildung darauf reagieren wird als die Kaninchen.

II.

Stellt sich der Vorgang der Antikörperbildung als eine der Sekretion vergleichbare Zellfunktion dar, so darf man konsequent die gebildeten Antikörper im Serum zirkulierend annehmen, und darf es nach dem Gesetz der Zweckmässigkeit um so mehr, als gerade durch diese Art ihrer Anwesenheit eine rasche und zweckmässige Wirkung auf die Gifte im Blut erzielt wird. Es ist die Frage der allgemeinen und speziellen Bindung der Antikörper, d. h. ob und inwiefern sie überhaupt an feste oder flüssige Bestandteile des Blutes, und hier wieder an welche speziellen Faktoren desselben sie gebunden sind, eine vielseitig ventilierte und es haben merkwürdigerweise diesbezügliche Untersuchungen zu diametral entgegengesetzten Resultaten geführt. Zwar scheint man die Metschnikoffsche Theorie, dass die Leukocyten, speziell die mononukleären Leukocyten im Plasma die Träger der Antikörper seien, und letztere durch postmortale Leukolyse frei würden, nach den neueren Berichten wenigstens für die Lysine und Präzipitine aufzugeben zugunsten der Ansicht, dass die Eiweisskörper des Serum die Vehikel der Antikörper seien; und die Vesuchsergebnisse in den Veröffentlichungen von Askoli[13]), Michaelis[14]) und Dömeny[15]) beweisen übereinstimmend in diesem Sinne. Bezüglich der Antitoxine und Agglutinine fand Figari[16]) allerdings, dass sie „in der Regel nicht frei im Blut zirkulierend angetroffen werden,

oder höchstens in unbedeutenden Mengen, und man deshalb in den Leukocyten die Träger vorerwähnter Antikörper zu suchen habe."

Erscheint also die Frage, an welchen Bestandteil des Blutes die Antikörper gebunden sind, für Präzipitine und Lysine geklärt, so zeigen wiederum Untersuchungen darauf hin, welche der Eiweissarten des Serums man als den Träger ansehen dürfe, ganz widersprechende Ergebnisse. Der vollständigste, jedoch einer Nachprüfung am wenigsten Stand haltende Bericht darüber liegt von Alphonse Leblanc[17]) vor. Er gewann das Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin mittelst $^1/_3$, $^1/_2$ und völliger Sättigung mit Ammonsulfat aus dem Serum und kommt dann nach einigen wenigen Versuchsanordnungen auf einem mir nicht verständlichen Wege zu dem Ergebnis: „Le résultat fut net et incontestable: Chacun des trois anticorps se retrouvait exclusivement dans la solution des pseudoglobulines". Dagegen fand Rostoski[18]), dass nach Ausfällung des Euglobulin aus dem Serum mittelst Dialysieren (das Pseudoglobulin bleibt bekanntlich in salzfreier Flüssigkeit in Lösung) die präzipitierende Kraft des Serums erheblich abgenommen hatte. Da nun die Präzipitine bekanntlich nicht durch die Dialysiermembran gehen, so schloss Rostoski, dass in dem ausgefallenen Euglobulin ein grosser Teil der Präzipitine enthalten sein müsse. Auch Fuhrmann[19]), der die einzelnen Fraktionen des Serums durch Aussalzen mit Ammonsulfat darstellte, schreibt dem Euglobulin einen Teil der präzipitierenden Wirkung des Serums zu.

Diese Widersprüche mussten sich klären lassen: ist doch gerade bei den Präzipitinen die Fällung im Reagenzglase eine so markante Reaktion, dass bei vorsichtiger Herstellung der einzelnen Fraktionen ein Versuchsfehler ausgeschlossen erscheint, und dass, falls bei verschiedenartigen Präzipitinen sich diese stets an die gleiche Fraktion gebunden zeigen, das Resultat wohl als ein eindeutiges bezeichnet werden darf. Ich prüfte in diesem Sinne in den nachstehenden Versuchen drei präzipitierende Sera, die in ihrer Spezifität sowohl als

in ihrer präzipitierenden Stärke sich ganz verschieden verhielten und nahm aus später zu erörternden Gründen bei Versuch I und III noch eine Eiweissbestimmung der einzelnen Fraktionen vor.

Versuch I.

Einem 2 kg schweren mit Pferdeserumglobulin vorbehandelten Kaninchen wurden 60 cm³ Blut aus der V. jugularis entnommen. Aus dem durch Gerinnung des Blutes gewonnenen Serum wurden mittelst fraktionierter Fällung ($^1/_3$, $^1/_2$ und völlige Sättigung mit Ammonsulfat) Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin ausgefällt, durch Dialyse von dem Ammonsulfat gereinigt, und in 20 cm³ Wasser klar gelöst. Die Reaktionen wurden mit 2 %iger Pferdeserumglobulinlösung vorgenommen. Während Albumin bei Serumzusätzen bis zu 15 Tropfen und Beobachtung bis zu 12 Stunden klar blieb, Pseudoglobulin bei 15 Tropfen Zusatz nach 2 Stunden geringe Trübung und bei 10 und 15 Tropfen Zusatz nach 12 Stunden Trübung zeigte, ergaben das Vollserum und das Euglobulin die auf den Tabellen verzeichneten Fällungen:

Voll-Serum.

2 cm ^{3} einer 2 % igen Pferdeserumlösung.

Beobachtungszeit.

Zusatz	Sofort	$^1/_4$ Stunde	$^1/_2$ Stunde	$^3/_4$ Stunde	1 Stunde	$1^1/_2$ Stunden	2 Stunden	12 Stunden
1 Tropf.	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar
3 „	„	„	„	„	„	„	„	„
5 „	„	„	„	„	„	Trübung	Trübung	Trübung
8 „	„	„	„	geringe Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung	Bodensatz abgesetzt
10 „	geringe Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung	starke Flocken-bildung	Bodensatz fast abgesetzt	„
15 „	Trübung	Trübung	starke Trübung	Beginn der Ausflockung	Ausflockung	Bodensatz fast abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	„

Euglobulin.

2 cm ^{3} einer 2 %igen Pferdeserumglobulinlösung.

Beobachtungszeit.

Zusatz	Sofort	1/4 Stunde	1/2 Stunde	3/4 Stunde	1 Stunde	1 1/2 Stunden	2 Stunden	12 Stunden
1 Tropf.	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar
3 „	„	„	„	„	„	„	„	„
5 „	„	„	„	„	„	„	minimale Trübung	Trübung
8 „	„	„	„	„	„	geringe Trübung	Trübung	Bodensatz fast abgesetzt
10 „	„	geringe Trübung	geringe Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Ausflockung	„
15 „	„	„	„	„	„	beginnende Ausflockung	Bodensatz beginnt eben sich abzusetz.	„

Es zeigt sich hier ein Verhältnis der Bindung des Präzipitins an die Fraktionen des Serums, das mit Präzision sich in den beiden folgenden Versuchen wiederholt. Wie ein Blick auf die Tabellen lehrt, ist die präzipitierende Kraft fast ausschliesslich an das Englobulin gebunden und nur das Pseudoglobulin besitzt noch einen verschwindend kleinen Bruchteil derselben. Vergleicht man die Fällungsresultate des Vollserums mit denen des Euglobulin, so erhellt, dass letzteres nur um ein weniges zurücksteht und es entspricht wohl der Wirklichkeit, wenn wir jene geringe Differenz an das Pseudoglobulin gebunden uns vorstellen. Es ist bei diesem Versuche I wohl zu bemerken, dass die Fällungen mit einem Serum von relativ geringem Gehalt an Präzipitinen vorgenommen wurden. Es liegt nun die Annahme nahe, dass bei hochwertigen Sera auch das Pseudoglobulin und eventuell das Albumin in stärkerem Masse zur Bindung der Präzipitine in Anspruch genommen würden. Um darüber weiteren Aufschluss zu erhalten, stellte ich die folgenden Versuche mit Sera an, von welchen jedes einzelne grössere absolute präzipitierende Kraft als das vorhergehende besass, um festzustellen, ob auch hier dieses Verhältnis der Präzipitinbindung zwischen dem Serum und den einzelnen Fraktionen resultiere und ob etwa bei sehr hochwertigem Serum auch das Albumin Fällungen zeigen würde. Die Eiweissbestimmungen und die daraus zu ziehenden Schlüsse fasse ich später zusammen.

Versuch II.

Hierzu wurde ein $1^1/_3$ kg schweres Kaninchen benutzt, welches mit Hühnereieiweiss vorbehandelt war und bei welchem ich ein stärker präzipitierendes Serum erwartete. Die Blutentnahme, Isolierung der Fraktionen und Versuchsanordnungen bei der Ausfällung wurden wie bei Versuch I vorgenommen. Wieder zeigte Albumin auch bei 20 Tropfen Zusatz und zwölfstündiger Beobachtung keine Fällung; die Reaktionen der beiden anderen Fraktionen und des Vollserum waren die auf den Tabellen verzeichneten:

Voll-Serum.

2 cm ^{3} einer 2 % igen Hühnerei-Eiweisslösung.

Beobachtungszeit.

Tab. I.

Zusatz	Sofort	1/4 Stunde	1/2 Stunde	3/4 Stunde	1 Stunde	1 1/2 Stunde	2 Stunden	12 Stunden
1 Tropf.	minimale Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung
3 „	Trübung	„	„	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	Bodensatz abgesetzt
5 „	„	„	starke Trübung	Beginn der Ausflockung	starke Ausflockung	beginnende Bodensatz-bildung	Bodensatz abgesetzt	„
8 „	„	starke Trübung	„	Ausflockung	„	Bodensatz abgesetzt	„	„
10 „	starke Trübung	„	Flocken-bildung	Bodensatz fast abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	„	„	„

Euglobulin.

2 cm ^{3} einer 2 % igen Hühnerei-Eiweisslösung.

Beobachtungszeit.

Tab. II.

Zusatz	Sofort	1/4 Stunde	1/2 Stunde	3/4 Stunde	1 Stunde	1 1/2 Stunde	2 Stunden	12 Stunden
1 Tropf.	klar	klar	klar	geringe Trübung	geringe Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung
3 „	geringe Trübung	geringe Trübung	geringe Trübung	Trübung	starke Trübung	starke Trübung	Beginn der Ausflockung	Bodensatz beginnt sich abzusetzen
5 „	„	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	„	Beginn der Ausflockung	„	Bodensatz abgesetzt
8 „	„	„	„	Beginn der Ausflockung	starke Ausflockung	Beginn der Bodensatz-Bildung	Bodensatz abgesetzt	„
10 „	Trübung	„	Flocken-Bildung	Beginn der Bodensatz-Bildung	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	„	„

Pseudoglobulin.

2 cm^3 einer 2 %igen Hühnerei-Eiweisslösung.

Beobachtungszeit.

Tab. III.

Zusatz	Sofort	$^1/_4$ Stunde	$^1/_2$ Stunde	$^3/_4$ Stunde	1 Stunde	$1^1/_2$ Stunden	2 Stunden	12 Stunden
1 Tropf.	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	Trübung
3 „	„	„	„	„	minimale Trübung	geringe Trübung	geringe Trübung	„
5 „	„	„	„	„	geringe Trübung	„	„	eben beginnende Flockenbildg.
8 „	„	„	„	minimale Trübung	„	Trübung	Trübung	„
10 „	„	geringe Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	„	„	„

Zunächst ergibt sich eine erheblich grössere Wertigkeit des Serum als in Versuch I, die einen Zusatz bis zu zehn Tropfen genügen liess, etwaige Unterschiede der Präzipitierung deutlich zu machen; wieder ist die Differenz zwischen Tab. I (Vollserum) und Tab. II (Euglobulin) gering und in Tab. III tritt eine Stärke der Ausfällung auf, die zu der Wertigkeit des Euglobulin algebraisch addiert die Wertigkeit des Serum ergibt. Im einzelnen findet z. B. durch Vergleich der Fällungen im Stab 7 und 8 in den drei Tabellen diese Ansicht ihre Bestätigung. Während also der absolute Wert der präcipitierenden Kraft im Vollserum, Euglobulin und Pseudoglobulin erheblich gestiegen ist, ist das Verhältnis der Wertigkeit des Vollserums und dieser beiden Fraktionen zu ihm und untereinander das gleiche geblieben. Das Albumin zeigte sich wieder völlig frei von Präzipitinen. Eine Eiweissbestimmung musste bei diesem Versuch aus äusseren Gründen unterlassen werden.

Versuch III.

Um ein Serum zu erzielen, das im Gegensatz zu dem bei Versuch I verwendeten grösstmöglichste Wertigkeit besässe, wurde auf Grund oben zitierter Arbeit von Kluck und Jnada ein 2 kg schweres Kaninchen mit Gänseeieigelb vorbehandelt. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche wie bei Versuch I und II. Als Reagens wurde eine klar filtrierte 1 %ige Gänseeieigelblösung benützt.

Voll-Serum.

2 m ^{3} einer 1 % igen Gänseei-Eigelblösung.

Beobachtungszeit.

Tab. I.

Zusatz	Sofort	1/4 St.	1/2 St.	3/4 St.	1 St.	1 1/2 St.	1 3/4 St.	3 St.	6 St.	12 St.
1 Tropfen	Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung	starke Trübung	beginnende Ausflockung	beginnende Ausflockung	Ausflockung	starke Ausflockung	Bodensatz abgesetzt
3 "	starke Trübung	starke Trübung	Beginn der Ausflockung	Ausflockung	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	"
5 "	"	beginnende Ausflockung	Ausflockung	Bodensatz abgesetzt	"	"	"	"	"	"
8 "	"	"	starke Ausflockung	"	"	"	"	"	"	"
10 "	"	Ausflockung	Beginn der Bodensatz-Bildung	"	"	"	"	"	"	"

Euglobulin.

2 m ³ einer 1 % igen Gänseei-Eigelblösung.

Beobachtungszeit.

Tab. II.

Zusatz	Sofort	$^1/_4$ St.	$^1/_2$ St.	$^3/_4$ St.	1 St.	$1^1/_2$ St.	$1^3/_4$ St.	3 St.	6 St.	12 St.
1 Tropfen	schwache Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Beginn der Ausflockung	starke Ausflockung	starke Ausflockung
3 „	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Flocken-Bildung	Bodensatz abgesetzt	„	„	„
5 „	„	Beginn d. Flocken-Bildung	starke Ausflockung	Bodensatz fast abgesetzt	„	„	„	„	„	„
8 „	„	Beginn der Ausflockung	„	Bodensatz abgesetzt	Bodensatz abgesetzt	„	„	„	„	„
10 „	„	Ausflockung	Beginn der Bodensatz Bildung	„	„	„	„	„	„	„

Pseudoglobulin.

2 cm ^{3} einer 1 $^{0}/_{0}$ igen Gänseei-Eigelblösung.

Beobachtungszeit.

Tab. III.

Zusatz	Sofort	$^{1}/_{4}$ St.	$^{1}/_{2}$ St.	$^{3}/_{4}$ St.	1 St.	$1^{1}/_{2}$ St.	$1^{3}/_{4}$ St.	3 St.	6 St.	12 St.
1 Tropfen	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar	klar
3 „	„	„	„	geringe Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	Trübung	starke Trübung
5 „	„	„	Trübung	Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	starke Trübung	Beginn der Ausflockung
8 „	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
10 „	„	„	„	„	„	„	„	Beginn der Ausflockung	Ausflockung	Bodensatz abgesetzt

Die Wertigkeit des Serum ist bis auf ein Maximum gestiegen, der Beginn der Ausflockung tritt schon bei 5 Tropfen Zusatz nach $^1/_4$ Stunde ein. Trotzdem blieb Albumin völlig klar, auch als ich versuchsweise Kölbchen mit mit 20 und 40 Tropfen Zusatz 6 Stunden beobachtete. Bei der in diesem Versuch rasch eintretenden Ausflockung mag man in dem Tabellensatz zur Verdeutlichung der Präcipitinbindung der zwei Fraktionen und des Serums mit Vorteil die Fällungen vergleichen, welche bei geringem Zusatz des fällenden Mittels und kurzer Beobachtungsdauer resultieren; denn, wenn einmal der Bodensatz sich abgesetzt hat, sind die Differenzen und Verhältnisse nicht mehr zu erkennen. Es sei hier nur auf die Ausflockung in Stab 4 und 5 bei drei und fünf Tropfen Zusatz hingewiesen, Ergebnisse, die bezüglich der Bindung der Präcipitine genau denen der beiden vorhergegangenen Versuche entsprechen. Andererseits zeigt sich, dass bei zunehmender Wertigkeit des Serums die präcipitierende Kraft des Pseudoglobulin a b s o l u t zunimmt. Ein Verlust an Präcipitinen durch die Behandlung des Serum mit Ammonsulfat ergibt sich nicht; stets gilt in Bezug auf die Bindung der Präcipitine die Gleichung: Euglobulin + Pseudoglobulin = Vollserum.

Die Eiweissbestimmungen des Versuchs wurden gewichtsanalytisch vorgenommen und es ergab sich, dass das Serum an Euglobulin einen Gehalt von 0,955 %, an Pseudoglobulin 0,94 % und an Albumin von 4,45 % hatte. Es ist also das Verhältniss, in dem eine Fraktion am Gesamt-Eiweissgehalt des Serums beteiligt ist, für ihren Gehalt an Präcipitinen unmassgeblich, wie einerseits der starke Gehalt an Albumin, welches doch präcipitinfrei ist, erkennen lässt, wie andererseits aus dem fast gleichen Gehalt des Serums an Euglobulin und Pseudoglobulin hervorgeht, der im Gegensatz steht zu dem grossen Unterschied ihrer präcipitierenden Kraft, — eine Tatsache, die aus den Eiweissbestimmungen in Versuch III noch deutlicher hervorgeht.

Bei Versuch III ergab sich für Albumin 3,515 %, für

Pseudoglobulin 0,71 % und für Euglobulin 1,38 % des Vollserums. Die Möglichkeit, eine stärkere Bindung der Präcipitine an das Euglobulin auf den hier auftretenden stärkeren Gehalt des Vollserums an dieser Fraktion zurückzuführen, dürfte ausgeschlossen sein, — im Gegenteil, durch den Umstand, dass hier zufällig das Euglobulin doppelt so stark im Serum vertreten ist als das Pseudoglobulin, dokumentiert sich die Einflusslosigkeit des absoluten Gehaltes dieser beiden Fraktionen im Vollserum auf die Bindung der Präcipitine an die Fraktionen; — denn weder hat sich — abgesehen von der durch steigende Wertigkeit des Serums bedingten stärkeren Bindung — das Verhältnis der präcipitirenden Kraft des Pseudoglobulin zu der des Euglobulin geändert, noch ist es etwa wie 1 : 2 (wie das Verhältnis der beiden Fraktionen im Vollserum); es ist das Verhältnis der präcipitierenden Kraft der beiden Fraktionen vielmehr das gleiche geblieben, wie bei Versuch I, wo Euglobulin und Pseudoglobulin fast in gleicher Menge im Vollserum vertreten sind. Am klarsten zeigt natürlich das Verhalten des Albumin, welches präcipitinfrei ist und doch die beiden anderen Fraktionen im Vollserum an absolutem Gehalt weit übertrifft, dass dieser für die Bindung der Präcipitine irrelevant ist.

Ich möchte die Resultate, die sich aus den drei oben angeführten Versuchen ergeben, für diese folgendermassen fixieren:

1. Von den drei Fraktionen des Serumeiweiss hat das Albumin keinen oder nur einen minimalen, praktisch gänzlich zu vernachlässigenden Anteil an der Bindung der Präcipitine.

2. Das Euglobulin bindet in geringwertigen Sera den ganzen Gehalt an Präcipitinen, in hochwertigen den grössten Teil derselben.

3. Das Pseudoglobulin nimmt mit wachsender Wertigkeit der Sera an der Bindung der Präcipitine teil, jedoch ist die Zunahme seiner präcipitierenden Kraft nicht der Zunahme der Wertigkeit der geprüften Sera proportional, sondern bleibt

weit hinter ihr zurück uud stellt auch bei ganz hochwertigen Sera nur einen geringen Prozentsatz des Gesamt-Präcipitingehaltes dar.

4. Die Bindung der Präcipitine an die einzelnen Fraktionen ist unabhängig von der Stärke, mit welcher diese im Vollserum vertreten sind.

5. Durch vorsichtige Behandlung mit Amonsulfat büsst das Serum an präcipitirender Kraft nicht ein. Bei längerer Einwirkung des Amonsulfat ist eine eventuelle Einbusse an präcipitierender Kraft nicht ausgeschlossen.

Verfasser gestattet sich, Herrn Geheimrat Professor von Leube für gütige Übernahme des Referates, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Rostoski für Stellung des Themas und seine liebenswürdige Unterstützung bei Ausarbeitung desselben, seinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. von Stejskal, Wien:
Über Änderung der Empfindlichkeit des Organismus für Toxine durch schädigende Momente.
Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 25. Heft 1.

2. Müller, Graz:
Über den Einfluss des Stoffwechsels auf die Produktion der Antikörper.
Wiener klin. Wochenzeitschr. 1904. Nr. 11.

3. Metschnikoff:
a) Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
b) Über die Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Cellulartheorien.
Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, von Lubarsch und Ostertag. Abteil. I, 1896.

4. Stäubli:
Über die Bildung der Typhusagglutinine und deren Übergang von der Mutter auf die Deszendenten.
Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 36. H. 2/3 (Juni).

5. von Leube:
a) Über Stoffwechselstörungen und ihre Bekämpfung. Festrede zur Feier des 314. Stiftungsfestes der Kgl. Julius-Max-Universität. Würzburg 1896.
b) Spezielle Diagnose. Leipzig 1901. Bd. II. S. 468. 6. Aufl.

6. Roux und Vaillard:
Contribution à l'étude du Tétanos.
Annales de l'Institut Pasteur. 1893.

7. Rufus J. Cole:
Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität.
Zeitschrift f. Hygiene und Infektionskrankh. 1904. Bd. 46-

8. Salomonsen und Madsen:
Comptes rend. Acad. Sciences. 1898.

9. Pelzl:
Die Pilokarpinbehandlung der kroup. Pneumonie.
Wiener med. Wochenzeitschr. 1903. Nr. 48.

10. Kluck und Jnada:
Ein Beitrag zur Kenntnis der Spezifität der Präcipitine.
Deutsches Archiv für klin. Medizin 1904.

11. Hatai-Shinkishi:
The effet of Lecithine on the Growth of the white rat.
Amer. Journal of. Physiolog. Vol. X. Nr. 1. Pag. 57—66.

12. Obermayer und Pick:
Ein Beitrag zur Kenntnis der Präcipitinwirkung.
Wiener klin. Wochenzeitschr. 1904. Nr. 10.

13. Ascoli:
Über hämolytisches Blutplasma.
Deutsche med. Wochenzeitschr. 1902. Nr. 41.

14. Michaelis und Oppenheimer:
Über Immunität gegen Eiweisskörper.
Archiv für Anat. u. Physiolog. Supplement 1902.

15. Dömeny:
Stammt die wirksame Substanz der hämolytischen Blutsubstanzen aus den mononukleären Leukocyten?
Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 40.

16. Figari:
Antitossine et Agglutinine nel sangue di animali immunizati.
Gazetta d. Osped, 1903. Nr. 77.

17. Leblanc:
Contribution à l'étude de l'immunité acquise.
La Cellule t. XVIII 2 d. fascicale 30. Mai 1901.

18. Rostoski:
Zur Kenntnis der Präcipitine.
(Habilitationsschrift.) Würzburg, Stubers Verlag.

19. Fuhrmann. Graz:
Über Präcipitine und Lysine.
Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiologie. 1903. S. A.

Verfasser, preussischer Staatsangehöriger, geboren zu Köln am 28. Februar 1880, erhielt private Vorbildung, besuchte dann mit häufigen längeren Unterbrechungen verschiedene Gymnasien zu Köln (Marzellen, Aposteln), Boppard und zuletzt Münstereifel, woselbst er Ostern 1900 die Schlussprüfung bestand. Er bezog darauf die Universität Würzburg, wo er März 1902 die ärztliche Vorprüfung und am 2. Febr. 1905 das medizinische Staatsexamen beendete. Vorstehende Dissertation verfasste er unter Leitung von Herrn Privatdocenten Dr. Rostoski.

Carl Funck.